

فصل ۱

مقدمه

**(Introduction)**

بیماری زخم پپتیک یکی از شایعترین مشکلات گوارشی در زمینه طب داخلی می باشد. با پیشرفت علم بشر و پیدایش اتیولوژیهای مختلف زخم پپتیک بیماری درمان کماکان از مشکلات خاص خود برخوردار است. از مهمترین اتیولوژی های زخمهای پپتیک و گاستریت ها عفونت با میکروب هلیکوباکتریلوری (HP) است که با توجه به گسترش و پراکندگی جهانی عفونت، از مسائل مهم و در عین حال قابل درمان زخمهای پپتیک (زخمهای معده ای و اثنی عشر) می باشد. با اینحال رژیم ایده آل که بتواند در تمامی موارد میکروب HP را ریشه کن کند هنوز یافته نشده است و تحقیقات در این زمینه کماکان ادامه دارد. (۵-۱)

استفاده از رژیمهای مختلف و ترکیبی آنتی بیوتیکی در همراهی با داروهای ضد اسید نظیر مهارکننده های پرتون پمپ بعنوان رژیمهای توصیه شده در متون و مقالات پیشین می باشند که هر یک دارای مزایا و معایبی هستند که باعث ایجاد فضای پژوهشی وسیعی در زمینه درمان مناسب و مطلوب تر میکروب هلیکوباکتر پیلوری شده است. از مهمترین رژیم های توصیه شده استفاده از رژیم های سه و چهار دارویی جهت درمان زخم پپتیک و ریشه کنی میکروب هلیکوباکتر می باشد که هر کدام با توجه به مقالات قبلی دارای ریشه کنی متفاوتی هستند (۵-۱) که در ادامه به آنها پرداخته خواهد شد ولی نکته حائز اهمیت تحمل پذیری بیماران و عوارض جانبی داروها در رژیمهای درمانی مطلبی است که در بررسی قبلی نشان داده شده است که می تواند علاوه بر میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر انتخاب درمان مناسب توسط کادر درمانی و نیز بیماران تاثیر گذار باشد. امروزه با معرفی داروهای جدیدتر و داروهایی با کارایی بیشتر، بنظر می رسد استفاده از رژیمهای سه دارویی بعنوان خط اول درمان هلیکوباکتری می باشد (۶و۷) زیرا که عوارض درمانی و نیز تحمل پذیری بیماران نسبت به آنها بیشتر بوده است و همچنین پاسخ درمانی تقریبا قابل قبولی داشته اند (۶و۷). از

میان داروهای جدید معرفی شده به نظر میرسد استفاده از کینولون به عنوان جزئی از رژیمهای سه دارویی توانسته است موفقیت هائی در درمان بیماران مبتلا به زخم پتیک دارای عفونت هلیکوباکتر داشته است (۲۳و۴۷).

## بیان مساله

شیوع عفونت هلیکوباکتریپیلوری بسیار متغیر است؛ بیش از ۸۰ بزرگسالان در ژاپن و آمریکای جنوبی به عفونت مبتلا هستند در حالی که این رقم در انگلستان ۴۰ و اسکانندیناوی حدود ۲۰ است شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که بسیاری از افراد عفونت را در دوران کودکی کسب می‌کنند - محرومیت‌های اجتماعی، خانواده پرجمعیت و تعداد برادر و خواهران از عوامل خطرزای مهم محسوب می‌شوند. شیوع عفونت با افزایش سن بیشتر می‌شود، هر چند ممکن است این یافته به طور عمده ناشی از اثر کوهورت باشد. به علت شرایط اجتماعی - اقتصادی بدتر در ۶۰ سال قبل، اکثر کودکان به عفونت هلیکوباکتریپیلوری مبتلا بودند. هر چند اغلب مردم بالای ۶۰ سال از نظر هلیکوباکتریپیلوری مثبت هستند امروزه فقط ۲۰-۱۰ از کودکان به عفونت مبتلا هستند. این امر طی زمان با کاهش بیماری‌های مرتبط با هلیکوباکتریپیلوری مانند زخم پپتیک و سرطان معده همخوان است (۸) آنچه در مطالعات سرو اپیدمیولوژیک قبلی نشان داده است شیوع عفونت هلیکو باکتری در ایران حدود ۹۰ درصد و حتی بالاتر می باشد که به عنوان منطقه ای با شیوع بالای هلیکوباکتری تقسیم بندی می شود (۹و ۱۰) که شایان توجه است.

در طی این سالها و بامصرف روزافزون آنتی بیوتیکها شیوع مقاومت میکروبی در حال گسترش بوده که خود مساله ای چالش بر انگیز در کنترل عفونت هاست. از مهمترین مقاومت های میکروبی در رژیم های درمانی هلیکوباکتر پیلوری وجود گزارشاتی در مورد افزایش میزان مقاومت میکروبی به کلاریترومایسین می باشد (۱۱و ۱۲) حال با عطف به این موضوع و با توجه به نتایج درمان با رژیمهای حاوی لوفلوکساسین در مقابل رژیمهای دیگر درمانی و نیز در دسترس قرار گرفتن دارو در ۱-۲ سال اخیر در بازار دارویی کشور و نبود مطالعات کافی در این زمینه در کشورمان، در صدد انجام این طرح بر آمديم تا به مقایسه اثر بخشی رژیم سه

دارویی حاوی لوفلوکساسین در مقابل کلاریترومایسین در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری پرداخته و راههای درمانی جدید برای درمان بیماری و کنترل عفونت هلیکوباکتر پیلوری بیازماییم.

## اهداف و فرضیات: (OBJECTIVE & HYPOTHESIS)

### الف-هدف اصلی طرح: (General Objective)

مقایسه رژیم سه دارویی لوفلوکساسین، آموکسی سیلین، امپرازول در برابر کلاریترومایسین، آموکسی سیلین و امپرازول در درمان و ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری

### ب- اهداف فرعی (Specific Objective) :

(۱) مقایسه فراوانی ریشه کنی و درمان هلیکوباکتر در دو گروه درمانی

(۲) مقایسه فراوانی عوارض جانبی درمان ها در دو گروه درمانی

(۳) تعیین فراوانی محل زخم در دو گروه درمانی

(۴) تعیین فراوانی یافته های اندوسکوپی در دو گروه درمانی

### ج-اهداف کاربردی (Applied Objective):

انتخاب و پیشنهاد رژیم درمانی ارزانتر، موثرتر و کم عارضه تر در درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری

د-فرضیه ها (Hypothesis) یا سؤال های پژوهش:

- (۱) ریشه کنی هلیکوباکتر در گروه لوفلوکساسین بیشتر است؟
- (۲) عوارض درمانی در گروه لوفلوکساسین کمتر است؟
- (۳) فراوانی محل زخم در گروه های درمانی چقدر است؟
- (۴) فراوانی یافته های اندوسکوپی در گروه های درمانی چقدر است؟

## فصل ۲

### مروری بر متون

**(Literature review)**



## مروری بر متون

هلیکوباکتریپیلوری یکی از شایع‌ترین عفونت‌های انسانی است و حدود نیمی از جمعیت جهان حامل این ارگانیسم هستند. از زمان کشف آن در سال ۱۹۸۴، هلیکوباکتریپیلوری به عنوان عامل اصلی چند بیماری دستگاه گوارش فوقانی شناخته شده است. همانند سایر بیماری‌های عفونی مزمن، باید چند آنتی‌بیوتیک همزمان تجویز شوند و گاهی اوقات برای ریشه‌کنی عفونت به ترکیب آنتی‌بیوتیک‌های متفاوت و تکرار دوره درمان نیاز است. با این حال، هنوز ریشه‌کنی هلیکوباکتریپیلوری با چالش روبه‌روست زیرا شیوع سویه‌های مقاوم به چند دارو در سرتاسر جهان به سرعت در هر حال افزایش است. در سال‌های اخیر، در چند کارآزمایی تصادفی شده شاهددار و چند فرابرسی، رژیم‌های دارویی و راهکارهای جدیدی برای عفونت هلیکوباکتریپیلوری پیشنهاد شده است. این مقاله راهکارهای درمانی موجود برای عفونت هلیکوباکتریپیلوری را مورد بحث قرار می‌دهد و به شناسایی موثرترین درمان کمک می‌کند (۱۳ و ۱۴)

## شیوع عفونت هلیکوباکتریپیلوری

شیوع هلیکوباکتریپیلوری بسیار متغیر است؛ بیش از ۸۰ بزرگسالان در ژاپن و آمریکای جنوبی به عفونت مبتلا هستند در حالی که این رقم در انگلستان ۴۰ و اسکاتلندناوی حدود ۲۰ است. شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که بسیاری از افراد عفونت را در دوران کودکی کسب می‌کنند - محرومیت‌های اجتماعی، خانواده پرجمعیت و تعداد برادر و خواهران از عوامل خطرزای مهم محسوب می‌شوند. شیوع عفونت با افزایش سن بیشتر می‌شود، هر چند ممکن است این یافته به طور عمده ناشی از اثر کوهورت باشد. به علت شرایط اجتماعی - اقتصادی بدتر در ۶۰ سال قبل، اکثر کودکان به عفونت هلیکوباکتریپیلوری مبتلا بودند. هر چند اغلب مردم بالای ۶۰ سال از نظر هلیکوباکتریپیلوری مثبت هستند امروزه فقط ۲۰-۱۰ از کودکان به عفونت مبتلا

هستند. این امر طی زمان با کاهش بیماری‌های مرتبط با هلیکوباکتریلوری مانند زخم پپتیک و سرطان معده همخوان است. (۸)

#### علل درمان عفونت هلیکوباکتریلوری

بیماری‌های متعددی با عفونت هلیکوباکتریلوری ارتباط داده شده‌اند و ریشه‌کنی آن با فوایدی همراه بوده است (جدول ۱). فرابرسی‌های انجام شده روی کارآزمایی‌های مقایسه‌ای نشان می‌دهد ریشه‌کنی عفونت (در مقایسه با عدم درمان) در زمینه بهبود زخم پپتیک و پیشگیری از عود با منافع چشمگیری همراه بوده است. ریشه‌کنی همچنین از خونریزی راجعه از زخم پپتیک پیشگیری می‌کند. (۱۵)

چند مطالعه مشاهده‌ای و آینده‌نگر غیرتصادفی از نقش عفونت هلیکوباکتریلوری در وقوع لنفوم بافت لنفاوی موجود در مخاط حمایت کرده‌اند. این مطالعات همچنین نشان داده‌اند که ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری سبب فروکشی طولانی مدت لنفوم با درجه پایین در بافت لنفاوی موجود در مخاط می‌شود.

جدول ۱. منافع درمان عفونت هلیکوباکتریلوری

بیماری یا وضعیت	منافع	قدرت شواهد
زخم پپتیک (فعال یا تاریخچه اثبات شده)	بهبود؛ پیشگیری از عود؛ پیشگیری از خونریزی مجدد	فرابرسی‌ها؛ تحلیل‌های هزینه - اثربخشی (۱۵)
لنفوم بافت لنفاوی مخاط معده (درجه پایین)	فروکش طولانی مدت	مطالعات مشاهده‌ای غیرتصادفی شده آینده‌نگر (۱۸ و ۱۹)
سوء هاضمه بررسی نشده	درمان علائم سوء هاضمه	درمان علائم سوء هاضمه (۱۶)
بیماران در معرض خطر بالای سرطان معده (خویشاوند درجه اول مبتلا به سرطان معده؛ پس از برداشت سرطان معده به طریق جراحی)	پیشگیری از وقوع یا عود سرطان معده	کارآزمایی‌های تصادفی شده شاهددار (۱۷) یا مرورهای نظام‌مند؛ (۱۴) راهکارهای بین‌المللی (۱۸ و ۱۹)

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیمارانی که سوءهاضمه آنها مورد بررسی قرار نگرفته و علایم هشدار را ندارند منافع چشمگیری به دنبال دارد. (۱۶)

همراهی بین سرطان معده و عفونت هلیکوباکتریلوری بر پایه مطالعات اپیدمیولوژیک با مقیاس بزرگ، فرابرسی مطالعات مورد-شاهدی، و نمونه‌های تجربی به اثبات رسیده است. با این حال، معلوم نیست که آیا ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکتریلوری می‌تواند خطر ایجاد سرطان معده را کاهش دهد یا خیر. یک مطالعه بزرگ تصادفی‌شده با شاهد دارونما نشان داد در بیمارانی که در زمان ورود به مطالعه ضایعات پیش سرطانی ندارند (آتروفی، متاپلازی روده‌ای، دیسپلازی)، ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری به‌طور معنی‌دار وقوع سرطان معده را در مقایسه با دارونما کاهش می‌دهد. (۱۷)

راهکارهای اروپایی بر این نکته تاکید دارند که ریشه‌کنی نه تنها باید در بیمارانی که قبلاً سرطان معده داشته‌اند مدنظر قرار گیرد، بلکه باید در آنهایی که خطر بالای وقوع سرطان معده دارند، مانند داشتن خویشاوند درجه اول مبتلا به سرطان معده، نیز ریشه‌کنی صورت گیرد. (۱۸) راهکارهای آمریکایی، وجود خطر بالای سرطان معده را یک اندیکاسیون مورد اختلاف‌نظر برای تشخیص و درمان عفونت هلیکوباکتریلوری می‌دانند. (۱) راهکارهای مجمع آسیا-اقیانوسیه، به تازگی مطرح کرده است که باید عفونت هلیکوباکتریلوری به‌طور گسترده غربالگری شده و تحت درمان قرار گیرد تا خطر سرطان معده در جمعیت‌های پرخطر کاهش یابد. (۱۹)

## رژیم‌های موجود درمانی و چگونگی انتخاب آنها

درمان‌های بسیاری برای ریشه‌کشی پیشنهاد شده است (جدول ۲). رژیم‌های تک‌دارویی و دو دارویی - به‌طور معمول یک مهار کننده پمپ پروتون و یک آنتی‌بیوتیک - همیشه با نتایج ناامیدکننده همراه بوده است. (۲۰) یک رژیم سه دارویی بسیار اثربخش که اساس آن مهار کننده پمپ پروتون بود - شامل امپرازول، تینیدازول و کلاریترومایسین - اولین بار در سال ۱۹۹۳ گزارش شد. (۲۱) مدت کوتاهی بعد، یک رژیم سه دارویی مشابه، که به جای نیتروایمیدازول از آموکسی سیلین استفاده کرد و میزان ریشه‌کشی آن بسیار بالا بوده و با رژیم قبل قابل مقایسه بود، پیشنهاد شد. (۲۲) از آن پس، درمان سه دارویی با یک مهار کننده پمپ پروتون، کلاریترومایسین و آموکسی سیلین یا مترونیدازول، به رایج‌ترین رژیم درمانی توصیه شده برای ریشه‌کشی تبدیل شده است. (۱۸و۱) دو فرابرسی نشان داد که مهار کننده‌های متفاوت پمپ پروتون چنانچه در درمان سه‌دارویی تجویز شوند تاثیر یکسان دارند اما دوز دو برابر از دوز منفرد اثربخش‌تر است. یک فرابرسی از کارآزمایی‌های تصادفی شده شاهددار نشان داد که فقط ۵ از بیماران دچار عوارض جانبی شدند (مانند اسهال، تهوع، و اختلالات چشایی) و این موارد به ندرت به قطع درمان منجر شده است. (۲۳)

### مدت زمان بهینه درمان سه‌دارویی

درباره مدت بهینه درمان سه‌دارویی (۷، ۱۰، یا ۱۴ روز) بحث‌های فراوان صورت گرفته است. رژیم‌های دارویی که اساس آنها مهار کننده‌های پمپ پروتونی است ابتدا به صورت رژیم‌های یک هفته‌ای پیشنهاد شدند. با این حال، جدیدترین راهکارهای اروپا و آمریکا توصیه می‌کند مدت بهینه درمان برای ریشه‌کشی هلیکوباکتری پیلوری ۱۴ روز است. (۱۸و۱) یک فرابرسی از کارآزمایی‌های تصادفی شده شاهددار انجام شده که

در آن اثربخشی تجویز رژیم‌های سه دارویی با پایه مهار کننده پمپ پروتون با مدت‌های متفاوت مورد مقایسه قرار گرفت و نتیجه گرفته شده است که افزایش مدت درمان بیش از ۷ روز تنها به افزایش مختصر میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری منجر می‌شود. (۲۴)

### علل شکست درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری

دو عامل به‌طور یکسان بر پیامد درمان اثر می‌گذارد: عفونت با هلیکوباکتریلوری مقاوم به دارو و پایداری بیمار به درمان. یک فرابرسی از کارآزمایی‌های مقایسه‌ای و یک مرور نظام‌مند نشان دادند که مقاومت دارویی عامل اصلی پیش‌بینی کننده شکست درمان سه‌دارویی است (مهار کننده پمپ پروتون- کلاریترومایسین- آموکسی سیلین یا مترونیدازول). (۲۵ و ۲۶)

مقاومت به کلاریترومایسین قوی‌ترین پیش‌بینی کننده شکست درمان است. زمانی که شیوع مقاومت به کلاریترومایسین در جمعیت به ۲۰-۱۵ درصد می‌رسد، میزان ریشه‌کنی رژیم سه دارویی حاوی کلاریترومایسین به زیر آستانه توصیه شده (که ۸۰٪ است) کاهش می‌یابد. (۲۵ و ۲۶) بنابراین، در مناطقی که میزان مقاومت به کلاریترومایسین زیاد است (بیش از ۲۰-۱۵) یا زمانی که بیماران قبلاً یک ماکرولید دریافت کرده‌اند، نباید از درمان سه‌دارویی با پایه کلاریترومایسین برای درمان عفونت هلیکوباکتریلوری استفاده شود.

برعکس، یک مطالعه تصادفی شده شاهددار دوسوکور نشان داد که مقاومت به مترونیدازول تاثیر چشمگیری بر پیامد رژیم‌های حاوی نیتروایمیدازول ندارد (۲۰) و بر اساس نتایج مرورهای نظام‌مند این رژیم دارویی در مناطقی که شیوع مقاومت به مترونیدازول به ۴۰٪ می‌رسد، (۲۷ و ۲۸) بهتر از رژیم حاوی

آموکسی سیلین عمل می کند (آموکسی سیلین، کلاریترومایسین، مهارکننده پمپ پروتون). در بیمارانی که به پنی سیلین حساسیت دارند باید رژیم حاوی مترونیدازول مدنظر قرار گیرد.

پایبندی بیمار به رژیم دارویی نیز نقش مهمی در ریشه کنی هلیکوباکتریلوری دارد و باید زمانی که یک رژیم چند دارویی پیشنهاد می شود مدنظر قرار گیرد. بنابراین بیماران باید کاملاً آگاه شوند که موفقیت درمان به پایبندی درمان از طرف آنان بستگی دارد.

### درمان چهار دارویی چه زمانی باید مدنظر قرار گیرد؟

یک فرابرسی از کارآزمایی های تصادفی شده شاهددار مقایسه ای نشان داد که درمان چهاردارویی حاوی یک مهارکننده پمپ پروتون، بیسموت، مترونیدازول و تتراسیکلین به همان میزان رژیم سه دارویی حاوی کلاریترومایسین (۸۰٪) به ریشه کنی منجر می شود. همین طور مشخص شد که هر چند میزان ریشه کنی درمان سه دارویی با افزایش مقاومت به کلاریترومایسین (بیش از ۲۰-۱۵٪) کاهش می یابد، اثربخشی درمان چهاردارویی فاقد کلاریترومایسین در این شرایط بالای ۸۰٪ باقی می ماند. (۱۷) بنابراین می توان در مناطقی که شیوع مقاومت به کلاریترومایسین بالاست (بیش از ۲۰-۱۵٪) یا در بیمارانی که قبلاً یک ماکرولید دریافت کرده اند، درمان چهاردارویی را به عنوان درمان خط اول مدنظر قرار داد. (۲۸)

یک فرابرسی از کارآزمایی های مقایسه ای نشان داد که درمان چهار دارویی با پایه مهارکننده پمپ پروتون زمانی که بیش از ۷ روز تجویز شود حدود ۶٪ موثرتر است (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۹-۳٪). (۲۴) مشکل اصلی این رژیم دارویی پیچیدگی آن است (تعداد زیاد قرص های مصرفی به مدت ۷-۱۴ روز) که ممکن است پایبندی درمان توسط بیمار را تحت تاثیر قرار دهد. با این حال، در یک فرابرسی تفاوتی در پایبندی بیماران بین رژیم

سه دارویی و چهاردارویی یافت نشد. (۲۵) این مطالعه همچنین نشان داد میزان بروز عوارض جانبی در درمان چهار دارویی مشابه با رژیم سه دارویی با پایه کلاریترومایسین است. (۲۵)

نتایج تجزیه و تحلیل‌های که میزان هزینه را مورد مقایسه قرار دادند حاکی از آن است که هزینه متوسط درمان چهار دارویی ۱۰ روزه با درمان‌های توصیه شده فعلی که حاوی رژیم‌های سه دارویی با پایه مهارکننده پمپ پروتون به مدت ۷ روز هستند مشابه است. (۲۸)

### درمان سه دارویی جایگزین

در مناطقی که شیوع مقاومت به کلاریترومایسین بسیار زیاد است، یک رژیم جایگزین ۷ روزه حاوی یک مهارکننده پمپ پروتون، آموکسی‌سیلین و مترونیدازول پیشنهاد شده است. یک کارآزمایی مقایسه‌ای تصادفی شده که در ژاپن انجام شد نشان داد که در حضور سویه‌های حساس به مترونیدازول و پس از شکست رژیم سه دارویی حاوی کلاریترومایسین، این رژیم درمانی بسیار اثربخش است (با میزان ریشه‌کنی  $> 90\%$ ). (۲۹) با این حال یک فرابرسی نشان داد این رژیم دارویی در صورت وجود مقاومت به مترونیدازول،  $30\%$  تاثیر کمتری دارد. (۳۰)

در صورت تایید این مساله در مطالعات آینده، می‌توان در مناطقی که میزان مقاومت به مترونیدازول کم است این رژیم را به عنوان درمان خط دوم مدنظر قرار دارد.

### نیاز به آزمون حساسیت ضد میکروبی برای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری

آزمون حساسیت ضد میکروبی برای انتخاب درمان مناسب برای هر بیمار توصیه شده است. (۱۷) در سه کارآزمایی بزرگ بالینی، مقایسه‌ای و تصادفی شده میزان اثربخشی درمان سه دارویی تجربی با رژیم‌های خط

اولی که بر اساس آزمون حساسیت پیش از درمان انتخاب شده بودند مورد مقایسه قرار گرفت و نتایج متناقضی به دست آمد. در یک کارآزمایی که بیش از ۲۴۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفت مشخص شد که انتخاب درمان مناسب برای هر بیمار میزان ریشه‌کنی را افزایش نمی‌دهد. (۳۱) برعکس، دو کارآزمایی با شرکت ۲۵۹ بیمار افزایش معنی‌دار میزان ریشه‌کنی را در گروهی که به طور تصادفی انتخاب شده و در آنها آزمون حساسیت ضد میکروبی پیش از درمان انجام شده بود، گزارش کردند. (۳۲ و ۳۳)

به علاوه، در دو کارآزمایی تصادفی شده بزرگ که راهبردهای درمان تجربی را با درمان بر پایه آزمون حساسیت‌سنجی مورد مقایسه قرار دادند، تفاوتی در میزان ریشه‌کنی بین دو روش در بیمارانی که برای دومین بار برای ریشه‌کنی اقدام کرده بودند مشاهده نشد. برای کاهش شکست درمان در این بیماران باید از تکرار دوره دوم درمان ماکرولیدی اجتناب شود زیرا احتمال مقاومت وجود دارد.

آزمون حساسیت ضد میکروبی محدودیت‌های متعددی دارد. اول آنکه مقاومت نسبت به مترونیدازول در محیط آزمایشگاهی ممکن است دقیقاً بازتاب مقاومت در بدن نباشد (۲۵) و بنابراین آزمون حساسیت مترونیدازول به طور روتین توصیه نمی‌شود به ویژه اگر مقاومت به مترونیدازول از لحاظ بالینی کمتر از مقاومت به کلاریترومایسین مطرح است. همچنین آزمون حساسیت ضد میکروبی گران است و به طور گسترده در سرتاسر کشور انجام نمی‌شود، به طور معمول در بسیاری از بیمارستان‌ها انجام نمی‌شود و از همه مهم‌تر این آزمون حین آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی و از طریق بیوپسی معده انجام می‌گیرد که پرهزینه بوده، به خوبی توسط تمام بیماران تحمل نمی‌شود و در موارد متعددی اندیکاسیون ندارد (نظیر سوءهاضمه بررسی نشده). بنابراین در طبابت بالینی رایج، نقش آزمون حساسیت ضد میکروبی در حاشیه قرار دارد.



## استفاده از درمان متوالی (Sequential) برای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری

در سال‌های اخیر یک راهبرد درمانی جایگزین که تحت عنوان درمان متوالی شناخته می‌شود، برای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری پیشنهاد شده است. این درمان شامل یک مهارکننده پمپ پروتون همراه با آموکسی‌سیلین به مدت ۵ روز، سپس یک مهارکننده پمپ پروتون همراه با کلاریترومایسین و یک نیتروایمیدازول به مدت ۵ روز دیگر است. (۳۴) یک کارآزمایی بزرگ دوسوکور شاهددار با دارونما و تصادفی شده منتشر شده است نشان داد با وجود آنکه این رژیم حاوی یک ماکرولید است، میزان ریشه‌کنی آن در سویه‌های مقاوم به کلاریترومایسین بسیار بالاست (% ۸۸/۹)، این رقم در رژیم استاندارد سه دارویی % ۲۸/۶ است؛ هر دو رژیم در سویه‌های حساس به کلاریترومایسین نتیجه یکسانی دارند (%۹۴)(۳۴)

یک فرابرسی جدید از کارآزمایی‌های تصادفی شده شاهددار که درمان متوالی خط اول را با رژیم‌های استاندارد سه دارویی مورد مقایسه قرار داد به این نتیجه رسید که درمان متوالی بر درمان سه دارویی استاندارد ارجح است. (۳۵) با این حال، اطلاعات حاصل از درمان متوالی در ایتالیا و سایر مراکز انجام شده است. نتیجه آنکه تجویز داروهای مشابه چه به طور همزمان چه به طور متوالی با نتایج یکسانی همراه است و شاید تجویز داروها به شیوه متوالی ضروری نباشد. (۳۶)

جدول ۲. درمان‌های استاندارد و خط سوم ریشه‌کنی - هلیکوباکتریلوری

درمان‌های استاندارد
درمان سه دارویی: مهارکننده پمپ پروتون (دوز استاندارد) دو بار در روز + کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز + مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز یا آموکسی‌سیلین ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز، به مدت ۷، ۱۰، یا ۱۴ روز
درمان چهار دارویی: مهارکننده پمپ پروتون (دوز استاندارد) دو بار در روز + مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز + تتراسیکلین ۵۰۰ میلی‌گرم چهار بار در روز + بیسموت ساب‌سیترات ۱۲۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز، به مدت ۷، ۱۰ یا ۱۴ روز
درمان خط سوم
مهارکننده پمپ پروتون (دوز استاندارد) دو بار در روز + آموکسی‌سیلین ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز + لووفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۱۰ روز

### رژیم حاوی لووفلوکساسین برای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری و نتایج آنها

زمانی که تلاش برای ریشه‌کنی چندین بار با شکست مواجه شود رژیم حاوی لووفلوکساسین که اغلب شامل یک مهارکننده پمپ پروتون و لووفلوکساسین همراه با آموکسی‌سیلین به مدت ۱۰ روز است، پیشنهاد شده است. (۱۸و۱) دو فرابرسی از کارآزمایی‌هایی که رژیم با پایه لووفلوکساسین را با رژیم چهار دارویی مقایسه کرده‌اند، اثربخشی بالای آن را مورد تایید قرار دادند. (۳۷و۳) با این حال، اگر چه متون پزشکی به سرعت در حال گسترش است، لازم است پیش از توصیه به چنین درمانی مطالعات تصادفی شده شاهددار با ساختار مناسب و اعتبار بالا انجام شود. با توجه به گسترش روز افزون مقاومت میکروبی مطالعات در زمینه بکارگیری لووفلوکساسین در درمان‌های ابتدایی و یا رژیم‌های نجات بخش (rescue) رو به گسترش است.

در مطالعه ای که به صورت مرور مقالات منتشر شده است، آقای گیسبرت (Gisbert) (۲) عنوان کرده اند که رژیم‌های حاوی لووفلوکساسین می تواند بعنوان بخشی یا جایگزینی از درمان نجات بخش چهار دارویی

جهت موارد عفونت هلیکوباکتر مقاوم به داروهای خط اول باشند. همچنین میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر در مقالات مرور شده حاوی رژیمهای لوفلوکساسین و کلاریترومایسین به ترتیب ۷۴-۹۴٪ و ۶۳-۸۰٪ بوده است.

در مطالعه دیگری که آنهم که بصورت مرور نظامند انجام شده است (۳) در نهایت دیده شده است که رژیمهای سه دارویی بر پایه لوفلوکساسین بهتر از رژیمهای چهار دارویی در درمان عفونت HP میباشد.

در مطالعه دیگری که آقای کوپال و همکاران (۴) با بررسی ۷۴ بیمار مبتلا به زخم دئودنوم پرفوره مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری انجام داده اند، مشاهده کردند که ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر اساس آنالیز قصد شروع درمان (intention to treat) در گروه کلاریترومایسین ۶۹ درصد و در گروه لوفلوکساسین ۸۰ درصد می باشد که در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است ( $P:0.425$ ) همچنین ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر اساس آنالیز اتمام درمان (per-protocol) در گروه کلاریترومایسین ۷۹ درصد و در گروه لوفلوکساسین ۸۷ درصد می باشد که آنهم در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است ( $P:0.513$ ) همچنین هزینه درمان در این مطالعه با رژیم حاوی کلاریترومایسین ۱۰۶۰ روپیه و در گروه لوفلوکساسین ۳۶۰ روپیه برآورد شده است که واضحا در گروه لوفلوکساسین پایین تر است.

در مطالعه دیگری هم آقای مون و همکاران (۵) انجام داده اند مشاهده کرده اند که رژیمهای سه دارویی حاوی لوفلوکساسین نسبت به رژیمهای چهار دارویی درمان هلیکوباکتر پیلوری در موارد مقاوم، اثر کمتری به لحاظ درمان و ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری داشته اند.

## فصل ۳

### مواد و روشها

**(Methods&Material )**

## مواد و روشها

جدول ۳-متغیرهای مطالعه

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
سن							براساس سالهای تولد	سال
جنس							براساس فنوتیپ (مذکر/مونث)	فرد(نفر)
گروه درمانی							شامل گروه A,B	فرد(نفر)
ریشه کنی							آیا در بیمار با بررسی آنتی ژن مدفوعی عفونت هلیکوباکتر پیلوری ریشه کن شده است؟	فرد(نفر)
عوارض درمان							تهوع، اسهال، آروغ، سرگیجه، کهیر و...	فرد(نفر)
یافته های اندوسکوپی							زخم، ندولاریتی، اریتم، اریتم، ارزین و...	فرد(نفر)

## روش اجرا و طراحی تحقیق:

این مطالعات بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی Open Label انجام شد. بیماران مراجعه کننده به درمانگاه گوارش که دارای علائم گوارشی فوقانی نظیر درد اپی گاستر، بی اشتها، تهوع و درد همراه غذا خوردن، سیری زودرس، آروغ و ... بودند و پس از بررسی های اولیه؛ مشکلات کبدی، صفراوی و پانکراس جهت آنان کنار گذاشته شده و تحت اندوسکوپی فوقانی قرار گرفتند و در بررسی اندوسکوپی اولیه ( اولسر، اروزیون، اریتم، ندولاریته، نرمال و...) همراه شواهد عفونت هلیکوباکتر داشتند وارد مطالعه شدند.

روش اثبات عفونت هلیکوباکتر پیلوری روش زیر بود: تست اوره آز بیمار مثبت شود (مایع حاوی معرف اوره آز) (حلال اوره آز) در عرض حداکثر ۲۴ ساعت از زرد به صورتی تغییر رنگ یابد)

بیماران در گروه اول تحت درمان با ۵۰۰mg روزانه لوفلوکساسین و آموکسی سیلین ۱ gr هر ۱۲ ساعت بمدت ۱۰ روز و گروه دوم تحت درمان با کلاریترومایسین ۵۰۰mg هر ۱۲ ساعت و آموکسی سیلین ۱gr هر ۱۲ ساعت برای ۱۰ روز قرار میگیرند. در هر دو گروه امپرازول ۲۰mg برای ۶ هفته ادامه یافت بعد از یک دوره دو هفته ای از عدم مصرف درمانهای ذکر شده قبلی بیماران بوسیله تست آنتی ژن مدفوعی بررسی شدند. در نهایت ریشه کنی در دو گروه مقایسه گردید. پیامد اولیه ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بوسیله تست آنتی ژن مدفوعی هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه خواهد بود.

## جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری (Sampling Procedures):

جامعه مورد پژوهش بیماران مراجعه کننده به درمانگاه گوارش بیمارستان ولایت قزوین در مقطع زمانی شهریور ۹۳ تا مهر ۹۴ بودند. روش نمونه گیری بصورت متوالی (consecutive) می باشد. سپس بیماران به صورت balanced block در دو گروه درمانی قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه: بیماران تحت اندوسکوپی فوقانی و دارای تست اوره آز سریع مثبت.

معیارهای خروج از مطالعه: بارداری؛ مصرف قبلی مهارکننده های پروتئین پمپ یا بیسموت در یکماهه گذشته؛ خونریزی گوارشی و یا هر کدام از عوارض بیماری زخم پپتیک هستند؛ مصرف مواد مخدر یا الکل؛ بیماریهای مزمن پیشرفته شامل دیابت، فشار خون، سیروز، سکتة های مغزی، نارسایی کلیوی، بیماری عروق کرونری و سرطان معده هستند؛ فقدان تمایل به ادامه درمان؛ فقدان تمایل به اتمام دوره درمان؛ ابتلا به بیماریهای دیگری که نیازمند به استفاده از سایر آنتی بیوتیکها یا داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی داشته باشند و سن کمتر از ۱۸ سال

روش محاسبه حجم نمونه

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times [P(1-P)]}{(P_1 - P_2)^2}$$
$$\begin{cases} P_1 = 0.70 \\ P_2 = 0.85 \end{cases}$$

طبق رفرانس (۲)

$$\begin{aligned} \alpha &= 0.05 \\ \beta &= 0.2 \end{aligned}$$

$$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$$Z_{1-\beta} = 0.84$$

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

$$n = 60$$

## روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها :

گردآوری داده ها از طریق فرم جمع آوری اطلاعات (data sheet) انجام گشته و اطلاعات دموگرافیک بیماران قبل از مطالعه، یافته های اندوسکوپی و محل زخم در ابتدای بررسی ثبت شد. بیماران یک تا دو هفته پس از شروع درمان مجددا جهت ارزیابی عوارض درمان ویزیت شده و عوارض جانبی مورد پرسش و ارزیابی قرار می گرفتند. در سپس بعد از ۲ ماه در بررسی بعدی ریشه کنی و عوارض جانبی درمان ثبت گردید.

جهت بررسی داده های کیفی از فراوانی نسبی و برای داده کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. جهت آنالیز آماری از تستهای کای اسکوار، Fisher's exact test و t-test مستقل استفاده گردید. (با استفاده از فرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶) سطح معنی داری آماری  $0.05 <$  در نظر گرفته شد. قصد درمان intention-to-treat بصورت مصرف حتی یکعدد دارو در بیماران گروه های درمانی مطالعه در نظر گرفته شد. در گروه اتمام درمان بصورت (per-protocol) بیماران دارای عوارض درمانی شدید منجر به قطع دارو و نیز بیمارانی که برای پیگیری ریشه کنی میکروب مراجعه نکرده بودند می شد.

## محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات:

درمورد ریشه کنی عفونت هلیوباکتر پیلوری بدلیل هزینه بالا و نیز عدم دسترسی بودن آزمون تنفسی اوره آز (UBT) از تست آنتی ژن مدفوعی هلیوباکتر پیلوری استفاده شد که بر طبق رفرانس (۳۶) دارای حساسیت و اختصاصیت مشابهی با آزمون UBT می باشد (حساسیت ۹۴٪ و اختصاصیت ۹۲٪)



از دیگر محدودیتهای طرح زمان مصرف داروها بخصوص در مورد لوفلوکساسین است که بیماران آموزش داده خواهد شد که ۲ ساعت پس از مصرف لبنیات و ترکیبات حاوی کلسیم داروی فوق مصرف شود تا جذب دارویی کاهش نیابد.

### ملاحظات اخلاقی

این طرح پژوهش علمی زیر نظر کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه و پس از تصویب آنان اجرایی شد. (شماره مجوز ۹۹۴۳) تمام بیماران بصورت شفاهی و کتبی در مورد نحوه انجام طرح توضیح داده شد و پس از کسب آگاهانه بیماران در طرح وارد شدند. تمام مفاد بیانیه های هلسینکی و نورنبرگ و دوربان در مورد رعایت حقوق بیماران افراد و تحت پژوهش رعایت گردید. شایان ذکر است مطالعه در پیش رو دارای کد IRCT2015081818124N2 در سامانه ثبت کار آزمایشی ها بالینی ایران می باشد.

## فصل ۴

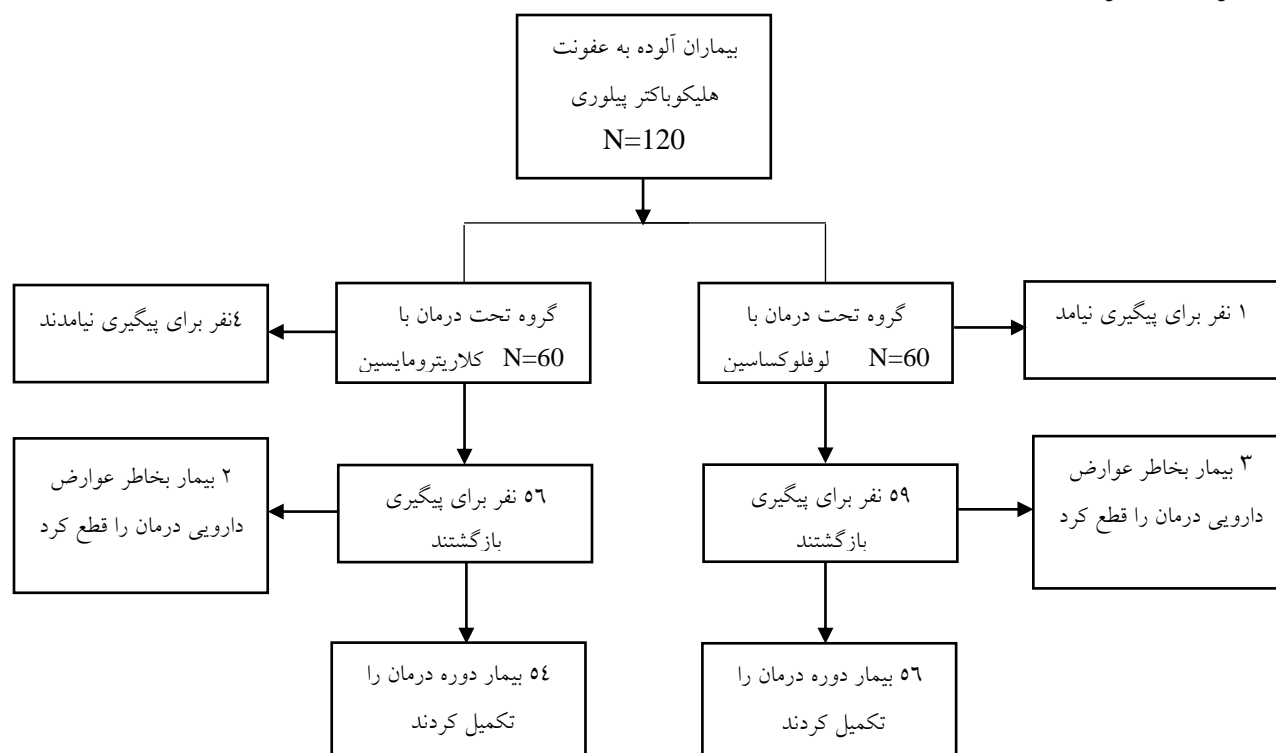
### نتایج و یافته ها

### **(Results & Findings)**

## نتایج و یافته ها:

در مطالعه صورت گرفته ابتدا ۱۲۰ بیمار در دو گروه (هر گروه ۶۰ نفر) وارد مطالعه شدند. در نهایت امکان بررسی ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری پس از اتمام دوره درمان در مجموع در ۱۱۰ بیمار (۵۴ بیمار در گروه کلاریترومایسین و ۵۶ بیمار در گروه لوفلوکساسین) امکانپذیر شد. علت این موضوع به شرح زیر است:

در گروه کلاریترومایسین ۲ نفر (۳/۳٪) بدلیل عوارض دارویی درمان را قطع کردند و ۴ نفر (۷٪) هم جهت پیگیری ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری مراجعه نکردند. در گروه لوفلوکساسین ۳ نفر (۵٪) بدلیل عوارض دارویی درمان را قطع کردند و ۱ نفر (۱/۷٪) هم برای پیگیری ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری مراجعه ننمودند. ( نمودار ۱)



نمودار ۱ - نمودار شماتیک نشاندهنده بیماران در دو گروه و نتایج پیگیری آنها

میانگین سنی گروه درمانی با کلاریترومایسین  $42/85 \pm 12/789$  سال و در گروه تحت درمان با لوفلوکساسین  $43/3 \pm 13/852$  سال بود که براساس آزمون آماری t test مستقل در دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت. ( $P=0.775$ )

۲۶ نفر از افراد گروه کلاریترومایسین ( $43/3\%$ ) و ۲۷ نفر از گروه لوفلوکساسین ( $45\%$ ) مذکر بودند. در دو گروه با بکاری گیری آزمون آمای کای اسکوار تفاوت آماری معنی داری رویت نشد. (جدول ۴)

جدول ۵ و ۶ فراوانی علایم بیماران بهنگام مراجعه و یافته های اندوسکوپی و مقایسه آنها را به تفکیک در گروه های درمانی نشان داده است.

جدول ۴- توزیع فراوانی جنسیت بیماران در دو گروه درمانی

P value	جمع نفر ( درصد )	مونث	مذکر	جنسیت / گروه درمانی
۰/۸۵۴	۶۰ ( $100\%$ )	۳۴ ( $56/7\%$ )	۲۶ ( $43/3\%$ )	کلاریترومایسین
	۶۰ ( $100\%$ )	۳۳ ( $55\%$ )	۲۷ ( $45\%$ )	لوفلوکساسین

Chi square test, P value less than 0.05 is significant

جدول ۵- توزیع فراوانی علایم بیماران بهنگام مراجعه

P value	جمع نفر ( درصد )	سیری زودرس	نفخ	تهوع	درد RUQ	درد LUQ	درد حوالی ناف	درد اپیگاستر	علایم / گروه درمانی
۰/۴۴۰	۶۰ ( $100\%$ )	۳ ( $5\%$ )	۱۱ ( $18/3\%$ )	۱ ( $1/7\%$ )	۲ ( $3/3\%$ )	۳ ( $5\%$ )	۲ ( $3/3\%$ )	۳۸ ( $63/3\%$ )	کلاریترومایسین
	۶۰ ( $100\%$ )	۰ ( $0\%$ )	۸ ( $13/3\%$ )	۳ ( $5\%$ )	۴ ( $6/7\%$ )	۵ ( $8/3\%$ )	۳ ( $5\%$ )	۳۷ ( $61/7\%$ )	لوفلوکساسین

Chi square test, P value less than 0.05 is significant

جدول ۶- جدول توزیع فراوانی یافته های اندوسکوپی بیماران

یافته اندوسکوپی	ازوفاژیت	اریتم آنترال	اروزیون	زخم معده	زخم اثنی عشر	ازوفاژیت و اریتم آنترال	نرمال	جمع نفر (درصد)	P value
کلاریترومایسین	۳ (۰.۵٪)	۲۹ (۴۸.۳٪)	۷ (۱۱.۷٪)	۶ (۱۰.۱٪)	۳ (۰.۵٪)	۷ (۱۱.۷٪)	۵ (۸.۳٪)	۶۰ (۱۰۰٪)	۰/۷۵۴
لوفلوکساسین	۴ (۰.۶٪)	۲۲ (۳۶.۷٪)	۱۰ (۱۶.۷٪)	۹ (۱۵.۱٪)	۲ (۰.۳٪)	۵ (۸.۳٪)	۸ (۱۳.۳٪)	۶۰ (۱۰۰٪)	

Chi square test, P value less than 0.05 is significant

ندولاریتی آنتروم معده ۵ نفر از افراد گروه کلاریترومایسین (۸/۳٪) و ۶ نفر از گروه لوفلوکساسین (۱۰٪)

مشاهده شد. در دو گروه با بکاری گیری آزمون آمای کای اسکوار تفاوت آماری معنی داری رویت نشد. ( P

(value:0.752

در مورد عوارض درمان همانطورکه پیشتر اشاره شد در گروه کلاریترومایسین بدلیل عدم مراجعه ۴ نفر

جهت پیگیری و ۱ نفر در گروه لوفلوکساسین امکان ارزیابی وجود نداشت. درمابقی موارد نتایج به تفکیک

عوارض درمان و مقایسه آنها در جدول ۷ آمده است.

جدول ۷- توزیع فراوانی عوارض درمان و مقایسه آنها در دو گروه درمانی

عوارض	تهوع	راش و خارش	اسهال	بدون عارضه	جمع نفر (درصد)	P value
کلاریترومایسین	۴ (٪۷/۱)	۰ (٪۰)	۳ (٪۵/۴)	۴۹ (٪۸۷/۵)	۵۶ (٪۱۰۰)	۰/۲۸۰
لوفلوکساسین	۲ (٪۳/۴)	۲ (٪۳/۴)	۱ (٪۱/۷)	۵۴ (٪۹۱/۵)	۵۹ (٪۱۰۰)	

Chi square test, P value less than 0.05 is significant

عوارض منجر به قطع دارو در دو مورد (از ۵۶ نفر مراجعه کننده برای پیگیری بعدی) در گروه کلاریترومایسین (۳/۶٪) و سه مورد (از ۵۹ نفر مراجعه کننده برای پیگیری بعدی) در گروه لوفلوکساسین (۵٪) دیده شد (عوارض شدید دارویی) که در دو گروه با بکاری گیری آزمون آماری Fisher's exact test تفاوت آماری معنی داری رویت نشد. (P value:1) سایر عوارض دارویی خود محدود بوده و منجر به قطع دارو نشد.

میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در گروه درمانی (بر اساس آنالیز قصد شروع درمان و نیز اتمام درمان) تفاوت آماری معنی داری داشت. (جدول ۸ و ۹)

جدول ۸- توزیع فروانی میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در گروه های درمانی براساس آنالیز قصد شروع درمان و مقایسه آنها

P value	جمع نفر (درصد)	خیر	بلی	ریشه کنی عفونت
				گروه درمانی
۰/۰۰۸	۶۰ (۱۰۰٪)	۲۹ (۴۸/۳٪)	۳۱ (۵۱/۷٪)	کلاریترومایسین
	۶۰ (۱۰۰٪)	۱۵ (۲۵٪)	۴۵ (۷۵٪)	لوفلوکساسین

Chi square test, P value less than 0.05 is significant

جدول ۹- توزیع فروانی میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در گروه های درمانی براساس آنالیز اتمام درمان و مقایسه آنها

P value	جمع نفر (درصد)	خیر	بلی	ریشه کنی عفونت
				گروه درمانی
۰/۰۰۹	۵۴ (۱۰۰٪)	۲۳ (۴۲/۶٪)	۳۱ (۵۷/۴٪)	کلاریترومایسین
	۵۶ (۱۰۰٪)	۱۱ (۱۹/۶٪)	۴۵ (۸۰/۴٪)	لوفلوکساسین

Chi square test, P value less than 0.05 is significant

## فصل ۵

بحث و نتیجه گیری کلی و

پیشنهادات

**(Discussion & Conclusion)**

از گذشته تاکنون تلاشهای زیادی صورت گرفته است تا مشخص گردد کدام یک از افراد پر شمار دچار عفونت هلیکوباکتر پیلوری نیاز به درمان دارند. حاصل بحث کنفرانسهای مختلف این بوده است که هلیکوباکتر پیلوری در بیماران دارای زخم پپتیک اثبات شده باید ریشه کن گردد. این توصیه ربطی به زمان بروز علایم ( بار نخست یا دفعات بعدی)، شدت علایم و ... ندارد. در گزارش توافق ماستریخت فلورانس ۴ همچنین توصیه به درمان عفونت هلیکو باکتر در بیماران دارای سوهاضمه عملکردی بررسی نشده در منطقه ای که میزان بروز عفونت هلیکوباکتر بالای بیست درصد است شده است. (۳۸) آنچه در مطالعات سرو اپیدمیولوژیک قبلی نشان داده است شیوع عفونت هلیکو باکتر در ایران حدود ۹۰ درصد حتی بالاتر می باشد که به عنوان منطقه ای با شیوع بالای هلیکوباکتر تقسیم بندی می شود. (۹ و ۱۰) با در نظر گرفتن موضوعات فوق تمامی بیماران ما به نوعی نیازمند به درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بوده اند.

در بررسی ها و مطالعات قبلی پیرامون رژیمهای گوناگون درمانی مورد استفاده در ریشه کنی هلیکوباکتر نشان داده شده که میزان ریشه کنی در بسیاری از رژیمهای درمانی کمتر از ۸۰ درصد است. (۴۲-۳۹) این میزان حداقل میزان استاندارد ریشه کنی پذیرفته شده در گزارش توافق ماستریخت فلورانس ۴ می باشد. (۳۸) آنچه در مطالعه ما بدست آمد میزان موفقیت رژیمهای درمانی در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر اساس آنالیز قصد شروع درمان در گروه کلاریترومایسین ۵۱/۷ درصد و درگروه دریافت کننده لوفلوکساسین ۷۵ درصد که بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری نیز دیده شد ( $P:0.008$ ) همچنین میزان موفقیت رژیمهای درمانی در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر اساس آنالیز اتمام درمان در گروه دریافت کننده کلاریترومایسین ۵۷/۴ درصد و درگروه دریافت کننده لوفلوکساسین ۸۰/۴ درصد که بین



دو گروه تفاوت آماری معنی داری نیز دیده شد ( $P:0.009$ ) که حاکی از اثر بخشی بهتر رژیم مورد استفاده بر پایه لوفلوکساسین نسبت به کلاریترومایسین می باشد.

در مطالعه ای که گوپال و همکاران (۴) روی بیماران مبتلا به زخم پپتیک با رژیم های خط اول حاوی لوفلوکساسین و کلاریترومایسین انجام دادند مشاهده کردند که ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر اساس آنالیز قصد شروع درمان (intention-to-treat) در گروه کلاریترومایسین ۶۹ درصد و در گروه لوفلوکساسین ۸۰ درصد می باشد که در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است. همچنین ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر اساس آنالیز اتمام درمان (per-protocol) در گروه کلاریترومایسین ۷۹ درصد و در گروه لوفلوکساسین ۸۷ درصد می باشد که آنهم در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است. در مطالعه ای که دیب و همکاران (۴۲) بر روی بیمار مبتلا به دیس پسی که مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری بودند میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در گروه سه دارویی حاوی کلاریترومایسین ۶۶/۶۷٪ و برای گروه سه دارویی حاوی لوفلوکساسین ۹۴/۸۷٪ در درمان خط اول بیماری گزارش کردند. از آن سو در مطالعه ای که عاصم و همکاران (۴۳) بر روی ۴۵۰ بیمار دارای عفونت هلیکوباکتر پیلوری در سه گروه درمانی انجام دادند نشان دادند میزان ریشه کنی در گروه تحت درمان ترکیبی با کلاریترومایسین، لوفلوکساسین و اسموپرازول (CLE) ۹۰/۶ درصد؛ در گروه تحت درمان با لوفلوکساسین، آموکسی سیلین و اسموپرازول (LAE) ۸۴/۷ درصد؛ در گروه کلاریترومایسین، آموکسی سیلین و اسموپرازول (CLE) ۷۸/۶ درصد که در دو گروه اول نسبت به گروه سوم تفاوت آماری وجود داشته است.

همچنین در مطالعات قبلی صورت گرفته میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیمارانی که تحت درمان با رژیمهای بر پایه لوفلوکساسین بعنوان رژیم نجات بخش (rescue) از ۵۱/۶ تا ۹۴/۳ درصد متفاوت بوده است. (۶۲-۴۴)

اگرچه بحث اختلافات نژادی در پاسخ به درمان بیماری ها میتواند چالش برانگیز باشد ولی اگر به میزان تفاوت در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در مطالعات قبلی (در مورد رژیمهای بر پایه لوفلوکساسین) دقت کنیم خواهیم دید در مطالعات صورت گرفته در شرق آسیا ریشه کنی حداقل میزان و در هند، خاور میانه و غرب (نژاد قفقازی) حداکثر میزانها را دارا می باشد که این مسأله به نظر فراتر از مقدار دوزاژ لوفلوکساسین بکار گرفته شده در رژیمهای درمانی می باشد. (۶۲-۴۴) این موضوع می تواند نزدیکی میزان ریشه کنی رژیم برپایه لوفلوکساسین در مطالعه ما را به ارقام مطالعات صورت گرفته در هند و اروپا توجیه کند، زیرا که بسیاری از ایرانیان دارای قرابت نژادی با این اقوام می باشند. از سوی طیق گزارشاتی از استفاده بیش از حد از آنتی بیوتیکها بخصوص ماکرولیدها و فلوروکینولونها در کشورمان وجود دارد (۶۵-۶۳) که خود می تواند سرمنشا ایجاد مقاومتهای میکروبی و اختلاف میزان ریشه کنی رژیمهای مورد مطالعه ما با برخی مطالعات پیشین باشد. بطوریکه پرنا و همکاران (۶۶) پیشنهاد کرده اند که مقاومت به لوفلوکساسین در درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری می تواند ناشی از مصرف آنتی بیوتیکهای فلوروکینولونی در ده سال گذشته در بیمار باشد.

همچنین باید توجه داشت که در بسیاری از مطالعات پیشین و بررسی ما کورسازی آماری در گروه های درمانی صورت نگرفته است و مطالعات بصورت Open labeled انجام گشته اند که قطعاً قدرت آماری مطالعات دارای کور سازی شده را نخواهند داشت.

در مورد میزان مقاومت به کلاریترومایسین در رژیم‌های درمانی عفونت هلیکوباکتر پیلوری مطالعات مختلفی هم در ایران و هم در سایر کشورها وجود دارد بطوریکه در مطالعه سیاوشی و همکاران (۶۷) در سال ۱۹۹۸ در تهران انجام دادند این میزان ۲۸ درصد بوده و در سایر مطالعات در نواحی مختلف جهان هم این عدد بین ۱۷/۷۲ تا ۴۷/۵ درصد گزارش شده است. (۷۱-۶۸) با توجه به وجود مقاومت ۴۲/۶ درصدی در مطالعه ما بهتر است طبق نظر ملک زاده و همکاران (۷۲) از استفاده از رژیم های سه دارویی حاوی کلاریترومایسین در کشورمان پرهیز کنیم و بجای آن در رژیم های چهار دارویی از کلاریترومایسین بهره بگیریم. همچنین این مطالعه استفاده از رژیم‌های چهار دارویی را برای درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری در خط اول توصیه کرده است که بنظر پذیرش چنین درمان‌هایی از سوی بیماران (بدلیل حجم بالای داروی تجویزی و نیز گاه‌ها تداخل با شرایط بالینی و داروهای مصرفی برای سایر بیماریها) وفقدان وجود داروهای ترکیبی در یک قرص ممکن است مشکل گردد و شاید اجرای چنین پروتکلی برای تمام بیماران در جمعیت عمومی کشور عملاً امکانپذیر نباشد.

در مورد عوارض درمان در مطالعه ما تفاوتی معنی دار در گروه های درمانی به لحاظ ایجاد عوارض جانبی دارویی و نیز عوارض دارویی منجر به قطع درمان وجود نداشت که نشانگر ایمن بودن رژیم بر پایه لوفلوکساسین بمانند رژیم استاندارد می باشد چنین یافته هایی هم در مطالعات پیشین به چشم می خورد. (۶۲-۴۴) نکته حایز اهمیت رخ دادن عارضه خارش و راش پوستی به صورت انحصاری در گروه تحت درمان با لوفلوکساسین (۲/۴ درصد موارد) که در نهایت منجر به قطع درمان در بیماران شد که خود محل تامل و نگرانی در بحث ایمنی و فارماکینتیک دارو می باشد و ممکن است تجویز دارو در جمعیت عمومی را دچار چالش نماید که از حیطه این بحث خارج است.

به لحاظ هزینه درمان با توجه به فقدان پوشش بیمه ای داروهای کلاریترومایسین و لوفلوکساسین مقایسه هزینه درمان جالب توجه است. با توجه به قیمت روز در زمان نگارش نتایج این مطالعه هزینه درمان ده روزه (با داروهای ساخت داخل) در کشورمان با کلاریترومایسین ۱۸۰۰۰۰ ریال و لوفلوکساسین ۳۰۰۰۰۰ ریال می باشد. (البته شایان ذکر است در شروع مطالعه هزینه درمان ده روزه در کشورمان با کلاریترومایسین ۱۸۰۰۰۰ ریال و لوفلوکساسین ۲۰۰۰۰۰ ریال بود!) این مطلب بر خلاف مطالعه گوپال و همکاران (۴) است که در آنجا هزینه درمان با رژیم حاوی کلاریترومایسین ۱۰۶۰ روپیه و در گروه لوفلوکساسین ۳۶۰ روپیه بوده است. مطلب قابل بحث در مورد هزینه درمان اینکه بنظر می رسد لوفلوکساسین مزیتی بر کلاریترومایسین در این موضوع نداشته باشد!

## **نتیجه گیری**

در پایان شایان ذکر است که اگرچه استفاده از رژیمهای سه دارویی حاوی لوفلوکساسین دارای پذیرش بهتر در بیمار (بدلیل کاهش تعداد داروی مصرفی در روز) و نیز اثربخشی بالاتر در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری است، اما در نظر گرفتن عوارض درمان، کینتیک دارو و نیز هزینه درمان حایز اهمیت فراوان می باشد که ممکن است کاربرد رژیم حاوی لوفلوکساسین را در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در طبابت بالینی محدود کند. به نظر میرسد در نظر گرفتن وضعیت فرهنگی، قومی، اجتماعی و اقتصادی بیماران، شرح حال مصرف آنتی بیوتیکها حتی در سالیان گذشته، پذیرش دارو و عوارض درمان توسط بیماران مطالب بسیار تاثیر گذار در درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری می باشند. همچنین توجه به الگوی ناحیه ای مقاومت آنتی بیوتیکی در درمان، مطلبی است که همکاران باید بدان توجه ویژه ای داشته باشند. در نهایت تصمیم گیری در مورد رژیم درمانی ارجح در ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری مورد به مورد می تواند متفاوت باشد.

## پیشنهادهات

با توجه به یافته های این مطالعه و مطالعات قبلی پیشنهاد می شود که مطالعات بعدی با حجم نمونه بالاتر و مقایسه گروه های چندگانه درمانی بصورت چند سوکور چند مرکزی طراحی شود تا بهتر بتوان قدرت اثر بخشی و عوارض درمان را ارزیابی نمود. همچنین بنظر استفاده از رژیم های درمانی چهار ده روزه و با کمترین مقاومت آنتی بیوتیکی و یا در صورت سهولت در دسترس قرار گیری، تست حساسیت سنجی میکروب هلیکوباکتر پیلوری به آنتی بیوتیکها قبل از درمان انجام گردد تا مقاومت آنتی بیوتیکی را به حداقل ممکن برسانند.

# فصل ٦

## فهرست منابع (References)

## References:

1. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1808-25.
2. Gisbert JP. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection 2012. *Gastroenterol Res and Pract*. 2012.2012:1-12.
3. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 1; 23(1):35-44.
4. Gopal R, Elamurugan TP, Kate V, Jagdish S, Basu D. Standard triple versus levofloxacin based regimen for eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2013 6; 4(2):23-7.
5. Moon JY, Kim GH, You HS and et al. Levofloxacin, Metronidazole, and Lansoprazole Triple Therapy Compared to Quadruple Therapy as a Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea. 2013:406-410.
6. Wong BCY, Chang F. Y., Abid S and et al. Triple therapy with clarithromycin, omeprazole, and amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients in Asia and Africa. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1529-1535.
7. Zhang G, Zou j, Liu F, Bao Z, Dong F, Huang F, Yin S. The efficacy of moxifloxacin-based triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Brazil J of Med and Biologic Res*. 2013; 46: 607-613.
8. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:205-14.

9. Massarrat S, Saberi-Firoozi M, Soleimani A, Himmelmann GW, Hitzges M, Keshavarz H. Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two populations in Iran. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:427 – 33.
10. Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Mikaeli J, Yazdanbod A, Merat S. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the North-West of Iran. *J Clin Pathol* 2004; 57:37 – 42.
11. Felga G, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Zaterka S, Eisig JN. Clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* treatment in peptic ulcer patients. *J Infect Dev Ctries*. 2010 Nov 24; 4(11):712-6.
12. Vakil N, Megraud F. Eradication Therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2007; 133: 985–1001
13. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347:1175-86.
14. Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:133-42.
15. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1833-55.
16. Zagari RM, Fuccio L, Bazzoli F. Investigating dyspepsia. *BMJ* 2008; 337:a1400.
17. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al, China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:244-5.



18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut*2007; 56:772-81.
19. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:351-65.
20. Bazzoli F, Zagari RM, Pozzato P, Varoli O, Fossi S, Ricciardiello L, et al. Evaluation of short low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* by factorial design in a randomized, double-blind, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*1998; 12:439-45.
21. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, Gasbarrini G, Roda E, Bazzoli F. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for *Helicobacter pylori* eradication: the HYPER study. *Gut*2007; 56:475-9.
22. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, Pozzato P, Roda A, Roda E. Short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*1994; 6:773-7.
23. Lamouliatte H. Adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: role of lansoprazole in clinical studies. *J Clin Gastroenterol*1995; 20(suppl 1):S28-31.
24. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med*2007; 147:553.
25. Fischbach LA, Van Zanten SV, Dickason J. Meta-analysis; the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther*2004; 20:1071-82.
26. Megraud F. H. *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut*2004; 53:1374-84.

27. Megraud F. Update on Therapeutic options for *Helicobacter pylori*-related diseases. *Curr Infect Dis Rep*2005; 7:115-20.
28. Taylor JL, Zagari M, Murphy K, Freston JW. Pharmacoeconomic comparison of treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med*1997; 157:87-97.
29. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Sato R, Watanabe K, Fujioka T. Evaluation of three different proton pump inhibitors with amoxicillin and metronidazole in retreatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol*2008; 42:139-42.
30. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*2007; 26:343-57.
31. Neri M, Milano A, Laterza F, Di Bonaventura G, Piccolomini R, Caldarella MP, et al. Role of antibiotic sensitivity testing before first-line *Helicobacter pylori* eradication treatments. *Aliment Pharmacol Ther*2003; 18:821-7.
32. Romano M, Marmo R, Cuomo A, De Simone T, Mucherino C, Iovene MR, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol*2003; 1:273-8.
33. Toracchio S, Cellini L, Di Campli E, Cappello G, Malatesta MG, Ferri A, et al. Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*2000; 14:1639-43.
34. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med*2007; 146:556-63.
35. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med*2008; 148:1-10.

36. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007; 370:1010-2.
37. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:488-96.
38. Malfertheiner P1, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61(5):646-64.
39. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, ElOmar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772–81.
40. Kaboli SA, Zojaji H, Mirsattari D, Talaie R, Derakhshan F, Zali MR, et al. Effect of addition of vitamin C to clarithromycin-amoxicillin-omeprazole triple regimen on *Helicobacter pylori* eradication. *Acta Gastroenterol Belg* 2009; 72: 222-4.
41. Zojaji H, Talaie R, Mirsattari D, Haghazali M, Molaei M, Mohsenian N, et al. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication regimen with and without vitamin C supplementation. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 644-7.
42. Dib J Jr1, Alvarez B, Mendez L, Cruz ME. Efficacy of PPI, levofloxacin and amoxicillin in the eradication of *Helicobacter pylori* compared to conventional triple therapy at a Venezuelan hospital. *Arab J Gastroenterol*. 2013; 14:123-5.
43. Assem M1, El Azab G, Rasheed MA, Abdelfatah M, Shastery M. Efficacy and safety of Levofloxacin, Clarithromycin and Esomeprazole as first line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Middle East. Prospective, randomized, blind, comparative, multicenter study. *Eur J Intern Med*. 2010; 21(4):310-4.

44. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 45–9.
45. Perri F, Festa V, Merla A, Barberani F, Pilotto A, Andriulli A. Randomized study of different ‘second-line’ therapies for *Helicobacter pylori* infection after failure of the standard ‘Maastricht triple therapy’. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 815–20.
46. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, et al. Rescue therapy with levofloxacin after multiple *H. pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2005; 10: 531.
47. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Olivares D, Pajares JM. 7-day ranitidine bis-muth citrate- vs. levofloxacin-based triple therapy after *H. pylori* treatment failure. *Helicobacter* 2005; 10: 533.
48. Orsi P, Pinazzi O, Aragona G, Di Mario F. Rabeprazole/levofloxacin based triple therapy as a salvatage treatment after failure of *H. pylori* eradication with standard regimens. *Helicobacter* 2003; 8: 339–493.
49. Matsumoto Y, Nobuo A, Iyuka M, et al. A High Dosage of Levofloxacin- vs. Metronida zole based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy in Japan. *Gastroenterology* 2005; 128: T963.
50. Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D, et al. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 711–5.
51. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 232–6.
52. Bilardi C, Dulbecco P, Zentilin P, et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 997– 1002.

53. Nista EC, Candelli MMS, et al. Levofloxacin-based triple therapy in second-line treatment for *H. pylori* eradication: update. *Gastroenterology* 2005; 128:63-A
54. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 627–33.
55. Nista EC, Candelli M, Fini L, et al. 10 days levofloxacin-based triple therapy in second-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology* 2004; 126(2 Supp 4):74-A
56. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Di Caro S, Gabrielli M, Santarelli L, Zocco MA, Ojetti V, Carloni E, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18(6):627-33.
57. Wong WM, Wong WM, Chu KM, Yee YK. Randomized controlled trial of lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. lansoprazole-based quadruple therapy as a rescue treatment after failure of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication with standard triple therapies. *Gut*. 2004; 53(Suppl VI): A–124.
58. Wong WM, Gu Q, Chu KM, Yee YK, Fung FM, Tong TS, Chan AO, Lai KC, Chan CK, Wong BC. Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:421–427.
59. Zhang Y, Wu J, Jia YG. Observation on effect of levofloxacin-based therapy as a salvage therapy to *Helicobacter pylori*. *Chin J Dig*. 2007; 19:320–321.
60. Zhang Y, Wu J, Jia YG. Rescue regimen after *Helicobacter pylori* eradication failure with triple therapy. *Chin J Clin Pharmacol*. 2008; 24:361–363.

61. Jung HS, Shim KN, Baik SJ, Na YJ, Kang MJ, Jung JM, Ha CY, Jung SA, Yoo K. [Efficacy of levofloxacin-based triple therapy as second-line *Helicobacter pylori* eradication] Korean J Gastroenterol. 2008; 51:285–290.
62. Kuo CH, Hu HM, Kuo FC, Hsu PI, Chen A, Yu FJ, Tsai PY, Wu IC, Wang SW, Li CJ, et al. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after standard triple therapy: a randomized controlled trial. J Antimicrob Chemother. 2009; 63:1017–1024.
63. Safaeian L, Mahdanian<sup>1</sup> AR, Salami S, Pakmehr F, Mansourian M. Seasonality and Physician-related Factors Associated with Antibiotic Prescribing: A Cross-sectional Study in Isfahan, Iran. Int J Prev Med 2015; 6:1.
64. Safaeian L, Mahdanian AR, Hashemi-Fesharaki M, Salami S, Kebriaee-Zadeh J, Sadeghian GH. General physicians and prescribing pattern in isfahan, iran. Oman Med J 2011; 26:205-6.
65. Sadeghian GH, Safaeian L, Mahdanian AR, Salami S, Kebriaee-Zadeh J. Prescribing quality in medical specialists in isfahan, iran. Iran J Pharm Res 2013; 12:235-41.
66. Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, et al (2007) Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. Dig Liver Dis 39:1001–5.
67. Siavoshi F, Pourkhajeh AH, Merat S, Asl-Soleimani H, Heydarian E, Khatibian M, et al. Susceptibility of various strains of *Helicobacter pylori* to selected agents. Arch Iranian Med. 2000; 3: 60 – 3.
68. Trespalacios AA, Otero RW, Mercado RM. Resistencia de *Helicobacter pylori* a metronidazole, clarithromycin amoxicillin in patients Colombians. Rev Col Gastroenterol. 2010; 25:31–38.

69. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010; 19:409–414.
70. Posteraro P, Branca G, Sanguinetti M, Ranno S, Cammarota G, Rahimi S, De Carlo M, Posteraro B, Fadda G. Rapid detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* using a PCR-based denaturing HPLC assay. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57:71–78.
71. Cheng H. Prevalence of *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics and its Influence on Treatment Outcome in China: A Multicenter Clinical Study. *Wei Chang Bing Xue.* 2007; 12:525–530.
72. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Siavoshi F, Massarrat S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in Iran: low efficacy of recommended western regimens. *Arch Iranian Med.* 2004; 7(1): 1 – 8.

## پیوست ۱

پرسشنامه

نام و نام خانوادگی بیمار: سن: جنسیت: مذکر ○ مونث ○

### علائم بالینی:

درد شکم ○ محل درد: اپیگاستر ○ امبلیکال ○ LUQ ○ RUQ ○  
تهوع ○ نفخ ○ بی‌اشتهایی و سیری زودرس ○

### یافته های اندوسکوپی:

نرمال ○ ازوفازیت ○ اریتم آنتروم ○ اروزیون ○ ندولاریته آنتروم ○ ندولاریته دیودنوم ○  
اولسر ○

محل اولسر: آنتروم ○ بادی ○ بولب ○

**رژیم درمانی:** بر پایه کلاریترومایسین ○ بر پایه لوفلوکساسین ○

**نتیجه ریشه کنی هلیکوباکتر برپایه Stool Ag:** ریشه کن شده است ○ ریشه کن نشده است ○

### عوارض دارویی:

خارش و واکنش های پوستی ○ تهوع ○ اسهال ○ Dizziness ○ تاندونیت ○



رضایت نامه

تمامی رضایت‌نامه‌ها باید دارای امضاء و اثر انگشت مشخص بیمار مورد مطالعه باشد. (در صورتی که بیمار به سن قانونی نرسیده باشد و یا دچار اختلالات ذهنی باشد، رضایت‌نامه باید توسط ولی یا سرپرست قانونی وی تکمیل گردد).

پاسخ سئوالات ذیل باید توسط بیمار تکمیل گردد	بلی	خیر
آیا برگه اطلاعاتی فرد مورد پژوهش را مطالعه و امضاء کرده‌اید؟		
آیا فرصت پرسیدن سؤال راجع به این مطالعه و پژوهش با بحث و تبادل نظر درباره آن را داشته‌اید؟		
آیا برای تمامی سئوالات خود جواب قانع کننده دریافت کرده‌اید؟		
آیا درباره مطالعه اطلاعات کافی به شما ارائه شده است؟		
مشارکت در این پژوهش کاملاً اختیاری است و هر زمان که بخواهید بدون ارائه دلیل می‌توانید کناره‌گیری نمایید. آیا از این موضوع اطلاع دارید؟		
نام فردی که در این مورد با او صحبت کرده‌اید را بنویسید.		

بدینوسیله اینجانب رضایت می‌دهم که به عنوان یک فرد مورد مطالعه در پژوهش «مقایسه اثر بخشی لووفلوکساسین و کلاریترومایسین در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری» به سرپرستی دکتر علی اکبر آقامحمدی شرکت نمایم.

ممکن است این تحقیق برای من فایده‌آنی نداشته باشد ولی احتمالاً برای سایر بیماران و رشد دانش پزشکی مؤثر خواهد بود.

کلیه اطلاعاتی که از من گرفته می‌شود و نیز نام من محرمانه باقی خواهد ماند و نتایج تحقیقات به صورت کلی و در قالب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر می‌گردد و نتایج فردی در صورت نیاز بدون ذکر نام و مشخصات فردی عرضه خواهد شد. همچنین براثت پزشک یا پزشکان این طرح را از کلیه اقدامات مذکور در برگه اطلاعاتی در صورت عدم تقصیر در ارائه اقدامات اعلام می‌دارم.

این موافقت مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل دانشگاه، بیمارستان، پژوهشگر و کارمندان در صورتی که عملی خلاف و غیرانسانی انجام شود نخواهد بود.

نشانی و تلفنی که می‌توان با بیمار تماس گرفت:

تاریخ:

امضاء و اثر انگشت فرد مورد پژوهش:

امضاء پژوهشگر:

نسخه اول در محلی مطمئن بایگانی شود تا دستیابی به آن برای کنترل پایشگران یا کمیته اخلاق پزشکی آسان شود. نسخه دوم آن در اختیار شرکت کننده قرار گیرد.

نسخه سوم به پرونده بالینی بیمار ضمیمه گردد.

۲- اثر انگشت سبابه دست راست و در صورت عدم امکان اخذ آن، زیر اثر انگشت توضیح داده شود.

۳- سن قانونی بالای ۱۸ سال می باشد.

۴- عقب ماندگی ذهنی افرادی هستند که نیاز به قیم و سرپرست دارند.

### برگ اطلاعات علمی پژوهشی

سرپرست پژوهش: دکتر علی اکبر حاج آقامحمدی

موضوع پژوهش: مقایسه اثر بخشی لووفلوکساسین و کلاریترومایسین در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری

مدت پژوهش: یکسال

هدف پژوهش: بررسی اثر بخشی لووفلوکساسین و کلاریترومایسین در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری

(در صورتی که در هر مورد، رفرائس وجود دارد، آن را ذکر نمایید).

- اقداماتی که برای انجام پژوهش بر روی فرد مورد مطالعه انجام می شود:

تجویز رژیم درمانی سه دارویی ضد هلیکوباکتر پیلوری در گروه شاهد برپایه کلاریترومایسین و تجویز رژیم درمانی سه دارویی بر پایه لووفلوکساسین در گروه درمان

- عوارض جانبی احتمالی:

عوارض جانبی احتمالی هر یک از داروهای تجویز شده

- فوائد احتمالی پژوهش:

مقایسه اثر بخشی رژیم سه دارویی بر پایه لووفلوکساسین با رژیم سه دارویی بر پایه کلاریترومایسین در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری

- فعالیت هایی که در طول پژوهش باید از آن اجتناب کرد: شامل فعالیت خاصی نمی شود

❖ در صورت بروز هرگونه مشکل یا عارضه احتمالی می توانید با دکتر سعید صفرنزاد بیمارستان ولایت قزوین ۰۲۸۳۳۷۹۰۶۲۱-۶ تماس بگیرید.

تاریخ:

امضاء و اثر انگشت بیمار:



## Abstract

### **Comparison of Levofloxacin versus Clarithromycin efficacy in eradication of Helicobacter Pylori**

**Objective:** Helicobacter Pylori (H.P) is one of the common human infections and one half of world populations are carrier of this organism. From identification of H.P till now, this organism causes multiple upper gastrointestinal treatable diseases such as peptic ulcers, erosions, gastroduodenitis and dyspepsia. Despite high prevalence of H.P infection in the world, optimal therapeutic regimen which can eradicated H.P in all the cases has not yet been defined.

**Methods:** The study was an open label randomized clinical trial. One hundred patients with upper gastrointestinal symptoms esophagogastroduodenoscopy with positive Rapid Urease Test for HP were entered into this study and divided into 2 groups. Group A were treated by Levofloxacin (500mg daily) plus Amoxicillin (1 gr twice a day) plus Omeprazole (20 mg daily) for 2 weeks. Group B were treated by Clarithromycin (500mg twice a day) plus Amoxicillin (1 gr twice a day) plus Omeprazole (20 mg daily) for 2 weeks. After complementary the main course of treatment they received maintenance 4 weeks with omeprazole. After two weeks of not taking any medicine mentioned before, every patient were tested by stool antigen.

**Results:** H.P eradication (intention-to-treat analysis) were successful in 75% of group A and 51.7% of group (B) showing a significant difference ( $P=0.008$ ). H.P infection eradication (per-protocol analysis) were successful in 80.4% of group A and 57.4% of group B showing significant difference for ( $P=0.009$ ). Drugs adverse effects causing discontinuation of treatment were 5% in group A and 3.6% in group B which have not shown significant difference between the two groups ( $P=0.648$ )

**Conclusion:** Triple therapy with Levofloxacin based regimen has better efficacy than Clarithromycin based regimen and as safe as it is

Key words: Helicobacter Pylori, dyspepsia, peptic ulcer, Rapid Urease Test, stool Antigen.